

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

This Page Blank (uspto)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. März 2001 (01.03.2001)

PCT

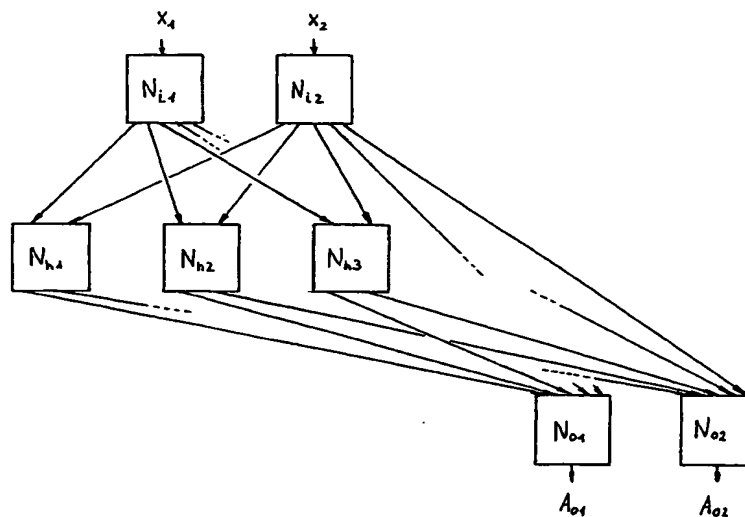
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/15078 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: G06N 3/00 (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): WILEX BIOTECHNOLOGY GMBH [DE/DE]; Grillparzer Strasse 10B, 81675 München (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08280
- (22) Internationales Anmeldedatum: 24. August 2000 (24.08.2000) (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KATES, Ronald [US/DE]; Palnkamer Strasse 49, 83624 Otterfing (DE). HARBECK, Nadia [DE/DE]; Palnkamer Strasse 49, 83624 Otterfing (DE). SCHMITT, Manfred [DE/DE]; Hohenaschauer Strasse, 81669 München (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 199 40 577.8 26. August 1999 (26.08.1999) DE (74) Anwälte: WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9, 81679 München (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR TRAINING A NEURAL NETWORK

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM TRAINIEREN EINES NEURONALEN NETZES



(57) Abstract: The object of the inventive method is to train a neural network to determine risk functions in patients in association with a first illness relating to a predetermined illness based on the predetermined training data sets. Said predetermined data sets contain objectifiable information which can be used as a yardstick to measure the pathological condition of the patient. The neural network contains a plurality of neurons arranged in several layers, in addition to synapses connecting said neurons. In the course of the training, the structure of the neural network is simplified by tracking and eliminating the synapses which play no significant role in the evolution of the risk functions. This can be done, for example, by examining a possible correlation between the influences which two sending neurons have on the same receiving neuron, and where possible, eliminating one of the two synapses connecting to the receiving neuron.

(57) Zusammenfassung: Das erfindungsgemäße Verfahren dient zum Trainieren eines neuronalen Netzes zur Ermittlung von Risikofunktionen für Patienten im Anschluß an eine Ersterkrankung mit einer vorbestimmten Krankheit auf Grundlage vorgegebener Trainings-Datensätze, welche objektifizierbare und

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 01/15078 A2



(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

meßtechnisch erfaßte Daten zum Krankheitsbild der Patienten beinhalten. Das neuronale Netz umfaßt eine Mehrzahl von in mehreren Schichten angeordneten Neuronen sowie diese Neuronen verbindende Synapsen. Im Verlaufe des Trainings wird die Struktur des neuronalen Netzes vereinfacht, indem Synapsen aufgespürt und eliminiert werden, welche auf den Verlauf der Risikofunktion keinen wesentlichen Einfluß ausüben. Dies kann beispielsweise dadurch erfolgen, daß man die Einflüsse, die zwei Sende-Neuronen auf ein und dasselbe Empfangs-Neuron ausüben, auf eine mögliche Korrelation untersucht und gegebenenfalls eine der beiden zu dem Empfangs-Neuron führenden Synapsen eliminiert.

Verfahren zum Trainieren eines neuronalen Netzes

5

Beschreibung

1. FACHGEBIET DER ERFINDUNG

10

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Trainieren eines neuronalen Netzes zur Ermittlung von Risikofunktionen für Patienten im Anschluß an eine Erst-erkrankung mit einer vorbestimmten Krankheit auf Grundlage vorgegebener Trainings-Datensätze, welche objektivierbare und zu einem erheblichen Teil

15 meßtechnisch erfaßte Daten zum Krankheitsbild der Patienten beinhalten, wobei das neuronale Netz eine Eingangsschicht mit einer Mehrzahl von Eingangs-Neuronen und wenigstens eine Zwischenschicht mit einer Mehrzahl von Zwischen-Neuronen umfaßt, sowie ferner eine Ausgangsschicht mit einer Mehrzahl von Ausgangs-Neuronen und eine Vielzahl von Synap-

20 sen, die jeweils zwei Neuronen unterschiedlicher Schichten miteinander verbinden.

2. FACHLICHER HINTERGRUND - STAND DER TECHNIK

25

2.1. Allgemeines

Auf zahlreichen Gebieten sind neuronale Netze zur Auswertung großer Datenmengen zu den bislang üblichen Auswerteverfahren ergänzend hinzuge-
30 treten oder haben diese ersetzt. Es hat sich nämlich gezeigt, daß neuronale Netze besser als die herkömmlichen Verfahren in der Lage sind, in den Datenmengen verborgene, nicht ohne weiteres erkennbare Abhängigkeiten zwischen den einzelnen Eingangsdaten aufzuspüren und aufzuzeigen.

Daher liefern neuronale Netze, welche anhand einer bekannten Datenmenge trainiert worden sind, für neue Eingangsdaten des gleichen Datentyps zuverlässigere Aussagen als die bisherigen Auswerteverfahren.

- 5 Im Bereich medizinischer Anwendungen ist es beispielsweise bekannt, neuronale Netze zur Bestimmung einer Überlebensfunktion für an einer bestimmten Krankheit, etwa Krebs, leidende Patienten einzusetzen. Diese Überlebensfunktion gibt dabei in Abhängigkeit der seit der Ersterkrankung vergangenen Zeit die Wahrscheinlichkeit an, daß bei einem betrachteten
- 10 Patienten ein vorbestimmtes Ereignis eintritt. Dieses vorbestimmte Ereignis muß dabei nicht notwendigerweise der Tod des Patienten sein, wie dies die Bezeichnung "Überlebensfunktion" vermuten läßt, sondern kann ein beliebiges Ereignis sein, beispielsweise eine erneute Erkrankung an Krebs.
- 15 Die Datensätze umfassen eine ganze Reihe von objektivierbaren Angaben, d.h. Daten, auf deren Wert eine das neuronale Netz gegebenenfalls bedienende Person keinen Einfluß hat und deren Wert gewünschtenfalls automatisch erfaßt werden kann. Im Falle von Brustkrebs sind dies Angaben über die Person des Patienten, beispielsweise Alter, Geschlecht und
- 20 dergleichen, Angaben über das Krankheitsbild, beispielsweise Anzahl der von Krebs befallenen Lymph-Knoten, tumor-biologische Faktoren, wie upA (Urokinase-Plasminogen-Aktivator), sein Inhibitor PAI-1 und dergleichen Faktoren, sowie Angaben über die Behandlungsmethode, beispielsweise Art, Dauer und Intensität einer Chemo- oder Strahlen-Therapie. Unnötig zu
- 25 erwähnen, daß eine ganze Reihe der vorstehend erwähnten Angaben, insbesondere der Angaben zum Krankheitsbild, nur unter Einsatz geeigneter Meßapparaturen ermittelt werden können. Darüber hinaus können auch die personen-bezogenen Daten automatisiert von geeigneten Datenträgern abgelesen werden, beispielsweise maschinenlesbaren Personalausweisen
- 30 oder dergleichen. Selbstverständlich können die objektivierbaren Daten dann, wenn sie nicht alle gleichzeitig verfügbar sind, was insbesondere bei den Labor-Meßwerten häufig der Fall sein dürfte, auf einem geeigneten

Speichermedium in einer Datenbank zwischengespeichert werden, bevor sie dem neuronalen Netz als Eingangsdaten zugeführt werden.

2.2. Das neuronale Netz als Signalfilter

Gemäß vorstehendem kann man ein neuronales Netz also als eine Art "Signalfilter" auffassen, das aus einem verrauschten und daher an sich noch nicht aussagekräftigen Eingangssignal ein aussagekräftiges Ausgangssignal herausfiltert. Ob bzw. wie gut das Filter seine Funktion erfüllen kann, hängt wie bei jedem Filter davon ab, ob es gelingt, die Intensität des Eigenrauschens des Filters so niedrig zu halten, daß das herauszufilternde Signal nicht in diesem Eigenrauschen untergeht.

Die Intensität des "Eigenrauschens" eines neuronalen Netzes ist umso niedriger, je mehr Datensätze einerseits zum Trainieren des neuronalen Netzes zur Verfügung stehen und je einfacher andererseits die Struktur des neuronalen Netzes ist. Zudem steigt die Generalisierungsfähigkeit des Netzes mit zunehmender Vereinfachung der Struktur des neuronalen Netzes an. Bei einer im Stand der Technik üblichen Vorgehensweise befaßt sich daher ein Teil des Trainings neuronaler Netze mit dem Auffinden und Eliminieren von Strukturteilen, die für den Erhalt eines aussagekräftigen Ausgangssignals entbehrlich sind. Bei diesem "Ausdünnen" (in der Fachsprache auch als "pruning" bezeichnet) ist allerdings als weitere Randbedingung zu beachten, daß die Struktur des neuronalen Netzes nicht beliebig "ausgedünnt" werden darf, da mit abnehmender Komplexität des neuronalen Netzes auch dessen Fähigkeit, komplexe Zusammenhänge nachzubilden, und somit dessen Aussagekraft abnimmt.

2.3. Probleme beim medizinischen Einsatz

Nun steht man in der Praxis, insbesondere bei dem eingangs angesprochenen medizinischen Einsatz neuronaler Netze, häufig vor dem Problem, daß
5 lediglich sehr kleine Datenmengen von typischerweise wenigen hundert Datensätzen für das Training des neuronalen Netzes zur Verfügung stehen. Erschwerend kommt hinzu, daß für das Training nicht nur eine Trainings-Datenmenge, sondern ferner auch eine Validierungs-Datenmenge und eine Generalisierungs-Datenmenge vorgesehen werden müssen. Auf die Bedeutung dieser beiden Datenmengen wird weiter unten unter den Punkten 5.5.
10 bzw. 5.7. noch näher eingegangen werden.

Bei derart geringen Datenmengen führte der Einsatz bekannter Pruning-Methoden aber stets zu einer so starken Vereinfachung der Struktur des
15 neuronalen Netzes, daß die Aussagekraft des neuronalen Netzes auf ein nicht zu tolerierendes Maß absank. Um nach Abschluß der Trainingsphase aber dennoch neuronale Netze erhalten zu können, welche aussagekräftige Ausgangssignale liefern, wurden daher im Stand der Technik bei Vorliegen lediglich kleiner Trainingsdatenmengen neuronale Netze mit einer starren,
20 d.h. fest vorgegebenen und unveränderlichen Struktur eingesetzt. Dabei wurde der Komplexitätsgrad bzw. die Einfachheit dieser starren Struktur auf Grundlage von Erfahrungswissen derart gewählt, daß das neuronale Netz einerseits eine hohe Aussagekraft und andererseits ein gerade noch tolerierbares Eigenrauschen aufwies. Bislang wurde davon ausgegangen,
25 daß die Vorgabe einer unveränderlichen Struktur unumgänglich sei.

Ein weiteres Problem der medizinischen Anwendungen neuronaler Netze ist darin zu sehen, daß zum Training nur "zensierte" Daten vorliegen. Mit dem Begriff "Zensur" wird dabei der Umstand umschrieben, daß für Patienten,
30 die zum Zeitpunkt der Datenerfassung glücklicherweise noch keinen Rückfall erlitten haben, die zukünftige Entwicklung nicht vorausszusehen ist, und

- 5 -

Aussagen über die Überlebensfunktion daher nur bis zum Zeitpunkt der Erhebung der Daten möglich sind.

Es braucht nicht betont zu werden, daß gerade bei medizinischen Anwendungen auf ein wirklich aussagekräftiges Ergebnisses unter gar keinen Umständen verzichtet werden darf. Es ist nämlich in keinem Fall akzeptabel, wenn auch nur einem Patient eine Behandlung nur deshalb vorenthalten würde, weil das neuronale Netz diese nicht für notwendig erachtet hat. Die Folgen für den Patienten könnten unabsehbar sein.

Hinsichtlich der Einzelheiten des vorstehend geschilderten Standes der Technik sei auf die unter Punkt 6. "Literaturverzeichnis" aufgeführten Aufsätze verwiesen.

3. AUFGABE DER ERFINDUNG

Demgegenüber ist es Aufgabe der Erfindung, ein automatisches Verfahren zum Trainieren eines neuronalen Netzes zur Ermittlung von Risikofunktionen für Patienten im Anschluß an eine Ersterkrankung mit einer vorbestimmten Krankheit bereitzustellen, welches es trotz einer geringen Anzahl von zur Verfügung stehenden Trainingsdatensätzen erlaubt, ein neuronales Netz variabler Struktur einzusetzen und dessen Struktur in wenigstens einem Strukturvereinfachungs-Schritt zu optimieren.

4. LÖSUNG DER AUFGABE

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Verfahren zum Trainieren eines neuronalen Netzes zur Ermittlung von Risikofunktionen für Patienten im Anschluß an eine Ersterkrankung mit einer vorbestimmten Krankheit auf Grundlage vorgegebener Trainings-Datensätze, welche

objektivierbare und meßtechnisch erfaßte Daten zum Krankheitsbild der Patienten beinhalten, wobei das neuronale Netz umfaßt:

- eine Eingangsschicht mit einer Mehrzahl von Eingangs-Neuronen,
- wenigstens eine Zwischenschicht mit einer Mehrzahl von Zwischen-Neuronen,
- eine Ausgangsschicht mit einer Mehrzahl von Ausgangs-Neuronen, und
- eine Vielzahl von Synapsen, die jeweils zwei Neuronen unterschiedlicher Schichten miteinander verbinden,

wobei das Training des neuronalen Netzes eine Strukturvereinfachungs-Prozedur umfaßt, d.h. das Auffinden und Eliminieren von Synapsen, welche auf den Verlauf der Risikofunktion keinen wesentlichen Einfluß ausüben, indem man entweder

- a1) zwei mit ein und demselben Empfangs-Neuron verbundene Sende-Neuronen auswählt,
- a2) unterstellt, daß die von diesen Sende-Neuronen zum Empfangs-Neuron ausgehenden Signale qualitativ im wesentlichen das gleiche Verhalten zeigen, also miteinander korreliert sind,
- a3) die Synapse eines der beiden Sende-Neuronen zu dem Empfangs-Neuron unterbricht und dafür das Gewicht der Synapse des jeweils anderen Sende-Neurons zu dem Empfangs-Neuron entsprechend anpaßt,
- a4) die Reaktion des gemäß Schritt a3) veränderten neuronalen Netzes mit der Reaktion des unveränderten neuronalen Netzes vergleicht, und
- a5) dann, wenn die Abweichung der Reaktion ein vorbestimmtes Maß nicht überschreitet, entscheidet, die in Schritt a3) vorgenommene Änderung beizubehalten,

oder indem man

- b1) eine Synapse auswählt,
- b2) unterstellt, daß diese Synapse auf den Verlauf der Risikofunktion keinen wesentlichen Einfluß ausübt,

- 7 -

- b3) diese Synapse unterbricht,
- b4) die Reaktion des gemäß Schritt b3) veränderten neuronalen Netzes mit der Reaktion des unveränderten neuronalen Netzes vergleicht, und
- 5 b5) dann, wenn die Abweichung der Reaktion ein vorbestimmtes Maß nicht überschreitet, entscheidet, die in Schritt b3) vorgenommene Änderung beizubehalten.

Ein in der vorstehend beschriebenen Art und Weise trainiertes neuronales
10 Netz unterstützt den behandelnden Arzt beispielsweise bei der Entscheidung, welche Nachbehandlung er bei einem bestimmten frisch operierten Patienten einsetzen soll. Der Arzt kann hierzu dem neuronalen Netz die Patientendaten und die im Labor meßtechnisch erfaßten Daten über das Krankheitsbild der Erstbehandlung eingeben und erhält von dem neuronalen
15 Netz eine Aussage darüber, bei welcher Nachbehandlungsart sich die für den gerade betrachteten Patienten günstigste Überlebensfunktion ergibt. Selbstverständlich kann auch die Aggressivität der einzelnen Nachbehandlungsarten berücksichtigt werden, so daß bei gleich oder annähernd gleich günstiger Überlebensfunktion die für den Patienten schonendste Art der
20 Nachbehandlung ausgewählt werden kann.

5. AUSFÜHRUNGSBEISPIEL

25 Die Erfindung wird im folgenden an einem Ausführungsbeispiel näher erläutert werden.

5.1. Aufbau neuronaler Netze

Fig. 1 zeigt den Aufbau eines neuronalen Netzes, das nach Art eines Vielschicht-Perzeptrons aufgebaut ist. In diesem Fall umfaßt das neuronale Netz:

- eine Eingangsschicht mit einer Mehrzahl von Eingangs-Neuronen N_i (i für "input neuron"),
- wenigstens eine Zwischenschicht mit einer Mehrzahl von Zwischen-Neuronen N_h (h für "hidden neuron"),
- eine Ausgangsschicht mit einer Mehrzahl von Ausgangs-Neuronen N_o (o für "output neuron"), und
- eine Vielzahl von Synapsen, die jeweils zwei Neuronen unterschiedlicher Schichten miteinander verbinden.

In der vereinfachten Ausführungsform gemäß Fig. 1, die aus Anschaulichkeitsgründen der nachfolgenden Diskussion zugrundegelegt werden soll, ist lediglich eine einzige Zwischenschicht vorgesehen, und sind die Neuronen (bzw. Knoten, wie sie häufig auch genannt werden) der Ausgangsschicht sowohl mit jedem Neuron der Eingangsschicht als auch mit jedem Neuron der Zwischenschicht über Synapsen (auch als "Konnektoren" bezeichnet) verbunden.

Die Anzahl der Eingangs-Neuronen wird üblicherweise in Abhängigkeit der Anzahl der zur Verfügung stehenden objektivierbaren Angaben gewählt. Sollte hierdurch jedoch die zur Ermittlung der Reaktion des neuronalen Netzes benötigte Zeit in einem nicht zu akzeptierenden Maße ansteigen, so kann beispielsweise mit Hilfe von neuronalen Netzen stark vereinfachter Struktur vorab eine Abschätzung der Bedeutung der einzelnen objektivierbaren Angaben auf die Aussagekraft des Gesamtsystems getroffen werden. Es sei jedoch betont, daß auch diese vorausgehende Abschätzung automatisch und ohne Eingriff der jeweiligen Bedienungsperson erfolgt. Ferner wird die Anzahl der Ausgangs-Neuronen so groß gewählt, daß im Sinne

einer Reihenentwicklung der Überlebensfunktion eine ausreichende Anzahl von Reihenentwicklungs-Termen zur Verfügung steht, um eine aussagekräftige Annäherung an die tatsächliche Überlebensfunktion erzielen zu können. Die Anzahl der Zwischen-Neuronen schließlich wird einerseits so groß gewählt, daß die Ergebnisse des trainierten neuronalen Netzes aussagekräftig sind, und andererseits so klein, daß die zur Ermittlung des Ergebnisses benötigte Zeit akzeptabel ist.

5.2. Funktion neuronaler Netze

5.2.1. Allgemeines

Jedes Neuron empfängt ein Stimulationssignal S , verarbeitet dieses gemäß einer vorbestimmten Aktivierungsfunktion $F(S)$ und gibt ein entsprechendes Antwortsignal $A = F(S)$ aus, das allen unter diesem Neuron angeordneten Neuronen zugeführt wird. Das auf das betrachtete Neuron N_y einwirkende Stimulationssignal S_y wird üblicherweise durch Aufsummieren der Antwortsignale A_x der über diesem Neuron N_y angeordneten Neuronen N_x gebildet, wobei die Beiträge der einzelnen Neuronen N_x jeweils mit einem Gewichtungsfaktor w_{xy} in die Summe eingehen, der die Stärke der die beiden Neuronen verbindenden Synapse angibt.

$$\text{Stimulationssignal:} \quad S_y = \sum_x w_{xy} \cdot A_x$$

$$\text{Antwortsignal:} \quad A_y = F(S_y)$$

5.2.2. Eingangsschicht

Die Stimulationssignale S_i der Eingangsneuronen N_i werden von den einen bestimmten Patienten j betreffenden Eingabedaten $x_{i,j}$ gebildet.

- 10 -

Stimulationssignal: $S_i = x_{i,j}$

Um die Gewichte der Synapsen eines neuronalen Netzes in geeigneter Weise interpretieren zu können, ist es bevorzugt, mit Variablen zu arbeiten, deren Werte in der Größenordnung von 1 liegen. Um dies trotz der üblicherweise recht unterschiedlichen Verteilungen der Eingabedaten erreichen zu können, ist es üblich, die Eingabedaten einer geeigneten Transformation zu unterziehen. Diese Transformation wird von der Aktivierungsfunktion F_i der Eingangsneuronen vorgenommen:

Antwortssignal: $A_i = \tanh[(S_i - S_{i,\text{mittel}})/S_{i,Q}]$

Für die Eingabedaten $x_{i,j}$ wird also zum einen der Mittelwert $S_{i,\text{mittel}}$ der der Trainingsdatenmenge angehörenden Patienten j gebildet. Und zum anderen wird ein Skalierungsfaktor $S_{i,Q}$ gebildet. Liegt der Wert einer Eingabedatenvariablen $x_{i,j}$ oberhalb des Mittelwerts $S_{i,\text{mittel}}$, so erfolgt die Skalierung gemäß dem 75%-Quartil. Liegt er hingegen unter dem Mittelwert, so erfolgt die Skalierung gemäß dem 25%-Quartil. Durch Einsatz der hyperbolischen Tangens-Funktion als Aktivierungsfunktion F_i schließlich erhält man in einfacher Weise normierte Antwortsignale, deren Werte im Bereich von -1 bis +1 liegen.

Festzuhalten ist, daß man für Eingangsdaten, die bereits die gewünschte Verteilung, kategoriale oder binäre Werte aufweisen, die vorstehende Transformation umgehen kann.

5.2.3. Zwischenschicht

Das Stimulationssignal S_h für die Neuronen N_h der Zwischenschicht wird von der gewichteten Summe der Antwortsignale A_i aller Neuronen N_i der Eingangsschicht gebildet:

- 11 -

Stimulationssignal:
$$S_h = \sum_i w_{ih} \cdot A_i$$

Dieses Stimulationssignal S_h wird von den Neuronen N_h gemäß einer vorgegebenen Aktivierungsfunktion F_h , die beispielsweise wiederum die hyperbolische Tangens-Funktion sein kann, in ein Antwortsignal A_h umgesetzt:

Antwortsignal:
$$A_h = F_h(S_h - b_h)$$

Die Parameter b_h werden auf dem Fachgebiet der neuronalen Netze als Bias oder "Vorspannung" des betreffenden Neurons bezeichnet. Wie die Werte der Synapsen-Gewichte w_{xy} werden auch die Werte dieser Vorspannungsparameter b_h im Zuge des Trainings des neuronalen Netzes ermittelt.

5.2.4. Ausgangsschicht

Die Ermittlung des Stimulationssignals S_o und des Antwortsignals A_o für ein Neuron N_o der Ausgangsschicht erfolgt in analoger Weise:

Stimulationssignal:
$$S_o = \sum_i w_{io} \cdot (A_i - c_i) + \sum_h w_{ho} \cdot A_h$$

Antwortsignal:
$$A_o = F_o(S_o - b_o)$$

Die Parameter b_o geben wiederum die "Vorspannung" der Neuronen N_o der Ausgangsschicht an, während die Parameter c_i der Anpassung der Stimulationsbeiträge der Neuronen N_i der Eingangsschicht und N_h der Zwischenschicht dienen. Die Werte sowohl der Parameter b_o als auch der Parameter c_i werden in der Trainingsphase des neuronalen Netzes ermittelt. Hinsichtlich der Vorspannungen b_o kann es dabei vorteilhaft sein, als Randbedingung zu fordern, daß die über die gesamte Trainingsdatenmenge gemittelte Antwort aller Ausgangsneuronen N_o Null ist. Als Aktivierungsfunktion F_o kann für die meisten Anwendungen, insbesondere den hier betrachteten Fall

- 12 -

der Ermittlung der Überlebensfunktion für Krebspatienten, die Identitätsfunktion $F_0(x) = x$ verwendet werden.

Die Antwortsignale A_0 der Ausgangs-Neuronen N_0 geben den jeweiligen Koeffizienten des zugehörigen Terms der Reihenentwicklung der gesuchten Überlebensfunktion an.

5.3. Die Überlebensfunktion

10

Wie vorstehend bereits angesprochen wurde, umfassen die Eingangsdaten Angaben über die Person des Patienten, sowie Angaben über das Krankheitsbild. Alle diese Daten werden zu einem Zeitpunkt $t = 0$ erfaßt, im Falle von Krebspatienten beispielsweise dem Zeitpunkt der Erstoperation. Im Anschluß an die Erstoperation werden die Patienten dann einer bestimmten Nachbehandlung unterzogen, die beispielsweise Chemo- oder/und Strahlentherapien beinhalten kann.

15

Die Überlebensfunktion $S(t)$ gibt nun die Wahrscheinlichkeit an, daß bei einem betrachteten Patienten zum Zeitpunkt t ein bestimmtes Ereignis noch nicht eingetreten ist. Es kann sich bei diesem bestimmten Ereignis beispielsweise um eine erneute Krebserkrankung, im schlimmsten Fall aber auch um den Tod des Patienten handeln. In jedem Fall gilt für die Überlebensfunktion, daß $S(0) = 1$. Darüber hinaus wird üblicherweise $S(\infty) = 1$ angenommen.

25

Gemäß der üblichen Notation kann man auf Grundlage der Überlebensfunktion $S(t)$ eine Ereignisdichte $f(t)$ und eine Risikofunktion $\lambda(t)$ definieren:

$$f(t) = -dS/dt$$

30

$$\lambda(t) = f(t)/S(t)$$

woraus folgt:

$$\lambda(t) = -(d/dt)[\ln S(t)]$$

- 5 Kennt man also den Verlauf der Risikofunktion $\lambda(t)$, so kann man den Verlauf der Überlebensfunktion $S(t)$ durch Integration rekonstruieren.

Es ist die Aufgabe des neuronalen Netzes, den Verlauf der Risikofunktion $\lambda(t)$ nach Art einer Reihenentwicklung zu modellieren:

10

$$\lambda(t) = \lambda_0 \cdot \exp\left[\sum_0 B_0(t) \cdot A_0\right]$$

- Dabei bezeichnen die Parameter A_0 gemäß vorstehender Notation die Antwortsignale der Neuronen N_0 der Ausgangsschicht des neuronalen Netzes. λ_0 ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein von t unabhängiger Parameter, der als Normierungsfaktor eingesetzt wird. Mit $B_0(t)$ ist ein Satz von Funktionen bezeichnet, die als Basisfunktionen der Reihenentwicklung eine gute Annäherung an den tatsächlichen Verlauf der Risikofunktion ermöglichen. Als Funktionensatz $B_0(t)$ können beispielsweise die fraktalen Polynome oder auch Funktionen wie t^p (p nicht notwendigerweise ganzzahlig) eingesetzt werden. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurden $B_{01}(t) = 1$; $B_{02}(t) = \text{const} \cdot t^{1/2}$, ... verwendet.
- 15
- 20

25 5.4. Training des neuronalen Netzes - Vorbereitungen

5.4.1. Die Optimierungsfunktion

- Die Trainingsdatenmenge umfaßt die Datensätze einer Mehrzahl von Patienten, für die nicht nur die Angaben über die Person und die Angaben über das Krankheitsbild bekannt sind, sondern auch Angaben über die Art der Nachbehandlung und der weitere Krankheitsverlauf. Aus den gesammel-
- 30

ten Daten über den weiteren Krankheitsverlauf wird nach den folgenden Regeln eine "tatsächliche Überlebensfunktion" zusammengesetzt: Ist für einen bestimmten Patienten zu einem Zeitpunkt t das vorbestimmte Ereignis, beispielsweise eine erneute Erkrankung oder der Tod des Patienten bereits eingetreten, so wird sein Beitrag δ zur "tatsächlichen Überlebensfunktion" vor dem Zeitpunkt t zu $\delta = 0$ und ab dem Zeitpunkt t zu $\delta = 1$ gesetzt. Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt der Erhebung der Trainingsdatenmenge das vorbestimmte Ereignis noch nicht eingetreten ist ("zensierte" Daten), tragen zu jedem Zeitpunkt zur "tatsächlichen Überlebensfunktion" nur $\delta = 0$ bei. Während der Trainingsphase werden nun die Gewichte w_{xy} der Synapsen und die sonstigen vorstehend unter Punkt 5.2. genannten Optimierungsparameter derart eingestellt, daß die vom neuronalen Netz gelieferte Überlebensfunktion möglichst gut der "tatsächlichen Überlebensfunktion" entspricht.

Dies kann beispielsweise dadurch erzielt werden, daß man eine für diesen Zweck geeignete Optimierungsfunktion O definiert und ein lokales, im günstigsten Fall sogar das globale Minimum dieser Optimierungsfunktion in dem von den Optimierungsparametern aufgespannten Raum sucht. Es ist im Stand der Technik bereits bekannt, zur Definition der Optimierungsfunktion O von einer sogenannten Likelihood-Funktion L auszugehen:

$$O = -\ln L$$

Erfindungsgemäß wird als Darstellung der Likelihood-Funktion

$$L = \prod_j [f_j(t)]^\delta \cdot [S_j(t)]^{1-\delta}$$

gewählt, wobei $f_j(t)$ und $S_j(t)$ gemäß der unter Punkt 5.3. eingeführten Notation die Ereignisdichte und die Überlebensfunktion für den Patienten j der Trainingsmenge bezeichnen. Diese Likelihood-Funktion hat den Vorteil,

daß der Rechenaufwand nur etwa proportional zur Anzahl der in der Trainingsdatenmenge erfaßten Patienten ansteigt.

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung der Likelihood-Funktion ist:

$$L = \prod_j \left(\exp[\sum_o B_o(t) \cdot A_{oj}] / \sum_l \exp[\sum_o B_o(t) \cdot A_{ol}] \right)$$

wobei das Produkt über alle Patienten j gebildet wird, bei denen das vorbestimmte Ereignis zum Zeitpunkt t bereits aufgetreten ist, und wobei die erste Summe im Nenner des Quotienten über alle Patienten l gebildet wird, bei denen das vorbestimmte Ereignis zum Zeitpunkt t noch nicht aufgetreten ist.

Der mit dieser Darstellung verbundene Rechenaufwand steigt allerdings etwa proportional zum Quadrat der Anzahl der in der Trainingsdatenmenge erfaßten Patienten an.

5.4.2. Die Initialisierung

Zur Initialisierung der Netzoptimierungs-Parameter, beispielsweise der Gewichte der die Neuronen verbindenden Synapsen, können diesen Parametern, wie dies im Stand der Technik an sich bekannt ist, stochastisch kleine Werte zugewiesen werden, die gewissen Normierungsregeln gehorchen. Dabei ist es zusätzlich möglich, in die Normierung Erkenntnisse einfließen zu lassen, die vorab in Testläufen an neuronalen Netzen stark vereinfachter Struktur gewonnen wurden.

5.5. Training des neuronalen Netzes - Simplex-Methode

Die Suche nach einem lokalen bzw. dem globalen Minimum der Optimierungsfunktion wird wie üblich in mehreren Schritten bzw. Zyklen durchgeführt. Erfindungsgemäß wird jedoch zu dieser Suche erstmals die von Nelder und Mead (siehe Punkt 6. "Literaturverzeichnis") vorgeschlagene Simplex-Methode bei einem neuronalen Netz eingesetzt. Unter einem Simplex wird in einem n -dimensionalen Raum ein $(n+1)$ -dimensionales Gebilde verstanden, das den aktuellen Stützpunkt in dem n -dimensionalen Raum umgibt, also in einem 2-dimensionalen Raum ein Dreieck, in einem 3-dimensionalen Raum eine Dreieckspyramide und so weiter. In welchen Richtungen und mit welchen Abständen vom aktuellen Stützpunkt die $(n+1)$ Eckpunkte angeordnet werden, wird dabei auf Grundlage der Eigenschaften der Optimierungsfunktion an den Eckpunkten des vorhergehenden Zyklus bestimmt.

Dieses Verfahren führt zu einer streng monoton abfallenden Folge von Stützpunkten. Es kann fortgesetzt werden, bis entweder (innerhalb vorgegebener Genauigkeitsgrenzen) ein lokales oder globales Minimum aufgefunden oder ein weiteres Abbruchkriterium erfüllt worden ist. Im Zusammenhang mit diesem weiteren Abbruchkriterium kommt nun die vorstehend bereits angesprochene Validierungs-Datenmenge ins Spiel:

Der vorstehend angesprochene monotone Abfall der Stützpunkte kann zum einen von tatsächlich objektivierbaren Eigenschaften der für die Trainings-Datenmenge bestimmten Optimierungsfunktion herrühren. Zum anderen ist es jedoch auch möglich, daß der abfallende Verlauf im Bereich einer von stochastischen Fluktuationen hervorgerufenen Senke der Optimierungsfunktion erfolgt. Der letztgenannte Effekt täuscht aber einen Lernerfolg nur vor. Daher werden erfindungsgemäß auch die Eigenschaften der anhand der Validierungs-Datenmenge bestimmten Optimierungsfunktion an den gleichen Stützpunkten untersucht. Stellt man dabei fest, daß auch die Stützpunkte

der "Validierungsdaten-Optimierungsfunktion" monoton abfallen, so kann man davon ausgehen, daß man sich noch in einer "echten" Lernphase des neuronalen Netzes befindet. Stagniert die Folge der Stützpunkte der "Validierungsdaten-Optimierungsfunktion" hingegen oder steigt sie sogar wieder an, so muß davon ausgegangen werden, daß man sich bezüglich der "Trainingsdaten-Optimierungsfunktion" in einer von stochastischen Fluktuationen hervorgerufenen Senke befindet, die einen Lernfortschritt nur vorgaukelt. Die zyklische Durchführung der Simplex-Methode kann daher unterbrochen werden.

Der Vorteil der Simplex-Methode ist hauptsächlich darin zu sehen, daß sie allein anhand der Optimierungsfunktion durchgeführt werden kann und zudem die Schrittweite und Schrittrichtung automatisch festgelegt werden.

5.6. Training des neuronalen Netzes - Strukturvereinfachung ("Pruning")

Nachdem die Suche nach einem lokalen bzw. dem globalen Minimum abgeschlossen ist, wird gemäß einem nächsten Trainingsschritt untersucht, ob sich die Struktur des neuronalen Netzes aufgrund der bislang gewonnenen Erkenntnisse nicht vereinfachen läßt. Bei diesem "Pruning" geht es also um die Untersuchung der Frage, welche der Synapsen so wenig Einfluß auf die Gesamtfunktion des neuronalen Netzes haben, daß auf sie verzichtet werden kann. Dies kann im einfachsten Fall beispielsweise dadurch erfolgen, daß das ihnen zugewiesene Gewicht ein für allemal auf Null gesetzt wird. Grundsätzlich ist es jedoch ebenso denkbar, das Gewicht der betreffenden Synapse auf einen festen Wert "einzufrieren". Vorteilhafterweise sollten sich Simplexoptimierungs-Schritte und Strukturvereinfachungs-Schritte in einem iterativen Verfahren abwechseln. Selbstverständlich wäre es wünschenswert, das neuronale Netz bereits nach dem Ausschluß einer einzigen Synapse einer erneuten Simplexoptimierung zu unterziehen. Dies ist jedoch im Hinblick auf die für das Training insgesamt erforderliche Zeit

nicht vertretbar. In der Praxis hat es sich als günstiger Kompromiß erwiesen, während eines Strukturvereinfachungs-Schritts allenfalls 10% der zu Beginn dieses Schritts noch vorhandenen Synapsen zu entfernen.

- 5 Zur Strukturvereinfachung kommen erfindungsgemäß die beiden nachfolgend unter den Punkten 5.6.1. und 5.6.2. beschriebenen Verfahren zum Einsatz.

10 5.6.1. Likelihood-Methode

Im Rahmen dieser Methode wird als Referenzwert zunächst der Wert der Likelihood-Funktion auf Grundlage der gesamten Struktur des neuronalen Netzes in seinem gegenwärtigen Trainingszustand berechnet, d.h. unter
15 Verwendung der aktuellen Werte der Gewichte aller Synapsen. Anschließend wird der Einfluß einer vorgegebenen Synapse unterdrückt, d.h. der Wert des Gewichts dieser Synapse wird auf Null gesetzt. Sodann wird der Wert der Likelihood-Funktion für die so vereinfachte Netzstruktur berechnet, und das Verhältnis dieses Werts zum Referenzwert gebildet.

20

Hat man dieses Likelihood-Verhältnis für alle Synapsen berechnet, so beginnt man bei der Durchführung der nachfolgend beschriebenen Schritte bei derjenigen Synapse, für die der Wert des Likelihood-Verhältnisses am nächsten bei Eins liegt:

25

Nimmt man an, daß die Netzstruktur bereits um $(x-1)$ Synapsen vereinfacht worden ist und nunmehr die Bedeutung der x . Synapse untersucht wird, so vergleicht man die folgenden drei Netzstruktur-Varianten: Erstens Gesamtstruktur des neuronalen Netzes in seinem gegenwärtigen Trainingszustand
30 mit allen vor diesem Strukturvereinfachungs-Schritt noch vorhandenen Synapsen, zweitens Netzstruktur unter Ausschluß der $(x-1)$ in diesem Strukturvereinfachungs-Schritt bereits unterdrückten Synapsen, und drittens

Netzstruktur unter Ausschluß nunmehr auch der x . Synapse. Anschließend vergleicht man die dritte Strukturvariante mittels eines Signifikanz-Tests zum einen mit der ersten Strukturvariante (volle Struktur) und zum anderen mit der zweiten Strukturvariante ($(x-1)$ Synapsen unterdrückt). Wenn auch nur
5 einer der beiden Tests eine zu starke Abweichung der dritten Strukturvariante ergibt, so wird die entsprechende Synapse zumindest für den nächstfolgenden Simplexoptimierungs-Schritt beibehalten.

Als Signifikanz-Test kann beispielsweise der an sich bekannte CHI-
10 QUADRAT-Test (vgl. Punkt 6. "Literaturverzeichnis", Dokument) eingesetzt werden. Alternativ könnte dieser Signifikanz-Test auch mittels der ebenfalls an sich bekannten BOOT-STRAPPING-Methode (vgl. Punkt 6. "Literaturverzeichnis", Dokument) durchgeführt werden. Die
15 Verwendung des CHI-QUADRAT-Tests ist besonders dann günstig, wenn man die Reaktion des neuronalen Netzes auf Grundlage einer Likelihood-Funktion ermittelt. Die BOOT-STRAPPING-Methode eignet sich auch bei anderen Arten von Funktionen zur Darstellung der Reaktion des neuronalen Netzes.

20 5.6.2. Korrelations-Methode

Der Ausschluß bzw. die Unterdrückung von Synapsen nach der Korrelations-Methode beruht auf der Überlegung, daß es möglich sein könnte, daß
25 zwei in ein und derselben Schicht angeordnete Neuronen auf ein Neuron einer darunter angeordneten Schicht qualitativ den gleichen Einfluß ausüben. In diesem Fall sollte sich die Reaktion des neuronalen Netzes, genauer gesagt das Antwortsignal dieses letztgenannten Neurons, im wesentlichen nicht ändern, wenn man dieses Neuron lediglich von einem der
30 beiden darüber angeordneten Neuronen stimulieren läßt und den Einfluß des zweiten Neurons durch eine Stärkung der verbleibenden Synapse berück-

- 20 -

sichtigt. Auf die von dem zweiten Neuron zu dem betrachteten Neuron führende Synapse könnte dann verzichtet werden.

a. **Eingangs-Neuronen und Ausgangs-Neuronen verbindende Synapsen**

Gemäß Punkt 5.2.4. hat der Beitrag des Antwortsignals zweier Eingangs-Neuronen zum Stimulationssignal eines Ausgangs-Neurons die Form:

$$S_o = w_{1o} \cdot (A_1 - c_1) + w_{2o} \cdot (A_2 - c_2)$$

Unterstellt man nun, daß die beiden Antwortsignale A_1 und A_2 gemäß

$$A_2 = m \cdot A_1 + n$$

zumindest näherungsweise miteinander korreliert sind und daß das Gewicht w_{1o} größer ist als das Gewicht w_{2o} , so gilt für das Stimulationssignal S_o :

$$S_o = (w_{1o} + w_{2o} \cdot m) \cdot A_1 + (n \cdot w_{2o} - w_{1o} \cdot c_1 - w_{2o} \cdot c_2)$$

$$= w_{1o}^* \cdot (A_1 - c_1^*)$$

mit

$$w_{1o}^* = w_{1o} + w_{2o} \cdot m$$

und

$$c_1^* = -[(n \cdot w_{2o} - w_{1o} \cdot c_1 - w_{2o} \cdot c_2)] / (w_{1o} + w_{2o} \cdot m)$$

Ist w_{1o}^* nicht klein, so kann man das Verhalten des neuronalen Netzes unter den folgenden Annahmen testen:

- 21 -

1. Ersetze das Gewicht w_{10} durch w_{10}^* ;
2. Ersetze den Parameter c_1 durch c_1^* ; und
3. Unterdrücke die Synapse vom Eingangs-Neuron N_2 zum Ausgangs-Neuron N_0 .

5

Verläuft dieser Test, der beispielsweise wieder als CHI-QUADRAT-Test durchgeführt werden kann, positiv, so kann auf die Synapse vom Eingangs-Neuron N_2 zum Ausgangs-Neuron N_0 verzichtet werden.

10

b. Eingangs-Neuronen und Zwischen-Neuronen verbindende Synapsen

In analoger Weise kann man auch den Beitrag des Antwortsignals zweier Eingangs-Neuronen zum Stimulationssignal eines Zwischen-Neurons betrachten, wobei es sich, wie nachstehend sofort klar werden wird, empfiehlt, das Stimulationssignal des Zwischenneurons einschließlich dessen "Vorspannung" zu betrachten:

15

$$S_h - b_h = w_{1h} \cdot A_1 + w_{2h} \cdot A_2$$

20

Unterstellt man nun wiederum, daß die beiden Antwortsignale A_1 und A_2 gemäß

$$A_2 = m \cdot A_1 + n$$

25

zumindest näherungsweise miteinander korreliert sind und daß das Gewicht w_{1h} größer ist als das Gewicht w_{2h} , so gilt für das Stimulationssignal S_h :

$$S_h - b_h = (w_{1h} + w_{2h} \cdot m) \cdot A_1 + n \cdot w_{2h}$$

30

oder

- 22 -

$$S_h - b_h^* = w_{1h}^* \cdot A_1$$

mit

$$w_{1h}^* = w_{1h} + w_{2h} \cdot m$$

5

und

$$b_h^* = b_h + n \cdot w_{2h}$$

10 Ist w_{1h}^* nicht klein, so kann man das Verhalten des neuronalen Netzes unter den folgenden Annahmen testen:

1. Ersetze das Gewicht w_{1h} durch w_{1h}^* ;
2. Ersetze die Vorspannung b_h durch b_h^* ; und
3. Unterdrücke die Synapse vom Eingangs-Neuron N_2 zum Zwischen-
15 Neuron N_h .

Verläuft dieser Test, der beispielsweise wieder als CHI-QUADRAT-Test durchgeführt werden kann, positiv, so kann auf die Synapse vom Eingangsneuron N_2 zum Zwischenneuron N_h verzichtet werden.

20

c. Zwischen-Neuronen und Ausgangs-Neuronen verbindende Synapsen

25 In analoger Weise können auch von Zwischen-Neuronen zu Ausgangs-Neuronen führende Synapsen behandelt werden. Hinsichtlich der Vorspannungen b_o ist jedoch möglicherweise die unter Punkt 5.2.4. angesprochene weitere Randbedingung zu beachten.

5.6.3. Überprüfung der Topologie

Das vorstehend beschriebene Ausdünnen der Struktur des neuronalen Netzes kann zur Folge haben, daß einzelne Neuronen mit keinem einzigen anderen Neuron mehr in Verbindung stehen. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn ein Eingangs-Neuron mit keinem Zwischen-Neuron und auch keinem Ausgangs-Neuron in Verbindung steht, oder wenn ein Ausgangs-Neuron mit keinem Zwischen-Neuron und auch keinem Eingangs-Neuron in Verbindung steht. Es ist daher nur folgerichtig, wenn diese Neuronen, die keinen Einfluß auf die Funktion des neuronalen Netzes mehr haben, vollständig deaktiviert werden.

Einen Spezialfall bilden Zwischen-Neuronen, die zwar noch mit Neuronen der Eingangsschicht in Verbindung stehen, nicht jedoch mit Neuronen der Ausgangsschicht. Diese Zwischen-Neuronen können auf die Funktion des neuronalen Netzes keinerlei Einfluß mehr ausüben. Daher können auch die von der Eingangsschicht zu diesen Zwischen-Neuronen führenden Synapsen unterdrückt werden, d.h. die Gewichte dieser Synapsen auf Null gesetzt werden.

Es kann aber auch der umgekehrte Fall auftreten, nämlich daß ein Zwischen-Neuron zwar noch mit der Ausgangsschicht verbunden ist, jedoch keinerlei Verbindung mehr mit der Eingangsschicht hat. Diese Zwischen-Neuronen können allenfalls ein von ihrer "Vorspannung" abhängendes Antwortsignal an die Ausgangs-Neuronen abgeben. Ein derartiges Signal hat aber keinerlei Informationsgehalt, der für die Funktion des neuronalen Netzes von Bedeutung wäre. Somit können auch die restlichen Synapsen dieser Zwischen-Neuronen unterdrückt werden.

5.7. Generalisierung

Nach Abschluß der Trainingsphase ist es erforderlich, die Leistungsfähigkeit des trainierten neuronalen Netzes zu überprüfen, um ein Maß dafür zu bekommen, welche Aussagekraft die von diesem neuronalen Netz gelieferten Überlebensfunktionen tatsächlich haben. Hierzu wird die vorstehend bereits angesprochene Generalisierungs-Datenmenge eingesetzt, die auf das Training des neuronalen Netzes keinerlei Einfluß genommen hat und somit eine objektive Aussage ermöglicht.

5.8. Abschließende Bemerkungen

Abschließend sei erwähnt, daß neben den vorstehend explizit angesprochenen tumor-spezifischen Faktoren upA und PAI-1, die Aussagen über die Invasion zulassen, auch weitere derartige Faktoren berücksichtigt werden können. Es sind dies unter anderem Faktoren für die Proliferation, beispielsweise die S-Phase und Ki-67, sowie für weitere das Tumorstadium beeinflussende Prozesse.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Zum Stand der Technik wird auf die folgenden Druckschriften verwiesen:

1. Barnhill S, Zhang Z, US 5,769,074, 'Computer assisted methods for diagnosing diseases'.
2. Bellotti M, et al. (1997), 'Neural networks as a prognostic tool for patients with non-small cell carcinoma of the lung', Mod Pathol. Dec, 10(12), 1221.

- 25 -

3. Biganzoli, E. Boracchi, P. Mariani, L., Marubini, E. (1998), 'Feed Forward Neural Networks for the Analysis of Censored Survival Data: A Partial Logistic Regression Approach', *Statistics in Medicine*, 17, 1169.
- 5 4. Bostwick DG (1998), 'Practical clinical application of predictive factors in prostate cancer: A review with an emphasis on quantitative methods in tissue specimens', *Anal Quant Cytol Histol.* Oct, 20(5), 323-42. Review.
- 10 5. Bottaci L, et al. (1997), 'Artificial neural networks applied to outcome prediction for colorectal cancer patients in separate institutions', *Lancet.* Aug 16, 350, 469.
- 15 6. Bryce TJ, et al(1998), 'Artificial neural network model of survival in patients treated with irradiation with and without concurrent chemotherapy for advanced carcinoma of the head and neck', *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* May 1, 41(2), 339.
- 20 7. Burke HB, et al. (1997), 'Artificial neural networks improve the accuracy of cancer survival prediction', *Cancer.* Feb 15, 79(4), 857.
8. Cox, D. (1972) 'Regression Models And Life Tables', *J R Stat Soc [B]* 34, 187.
- 25 9. Comanor L, Minor J, US 5,860,917, 'Method and apparatus for predicting therapeutic outcomes'.
- 30 10. De Laurentiis, M. & Ravdin, P. (1994), 'Survival Analysis of Censored Data, Neural Network Analysis Detection of Complex Interactions Between Variables', *Breast Cancer Res Tr* 32, 113.

- 26 -

11. Ebell, M. (1993), 'Artificial Neural Network Model for Predicting Failure to Survive Following In-Hospital Cardiopulmonary Resuscitation', *The Journal of Family Practice*, 36, 297.
- 5 12. Faraggi, D. & Simon, R. (1995), 'A Neural Network Model for Survival Data', *Statistics in Medicine*, 14, 73.
13. Faraggi, D. Simon, R., Yaskil, E., Kramar A., (1997), 'Bayesian Neural Network Models for Censored Data', *Biometrical Journal*, 39,
10 519.
14. Fogel, D., Wasson, E., & Boughton, E. (1995), 'Evolving Neural Networks for Detecting Breast Cancer', *Cancer Letters*, 96, 49.
- 15 15. Gray, R. (1992) 'Flexible Methods for Analyzing Survival Data Using Splines, with Applications to Breast Cancer Prognosis', *J. American Statistical Association*, 87, 942.
16. Hamamoto I, et al. (1995), 'Prediction of the early prognosis of the
20 hepatectomized patient with hepatocellular carcinoma with a neural network', *Comput Biol Med.* Jan, 25(1), 49.
17. Hastie, T., Sleeper, L. & Tibshirani, R. (1992) 'Flexible Covariate Effects in the Proportional Hazards Model', *Breast Cancer Res Tr* 22,
25 241.
18. Hilsenbeck, S., & Clark, G. (1996), 'Practical p-Value Adjustment for Optimally Selected Cutpoints', *Statistics in Medicine*, 15, 103.
- 30 19. Hilsenbeck, S., Clark, G., & McGuire, W. (1992), 'Why Do So Many Prognostic Factors Fail to Pan Out?', *Breast Cancer Res Tr* 22, 197.

- 27 -

20. Jefferson MF, et al. (1997), 'Comparison of a genetic algorithm neural network with logistic regression for predicting outcome after surgery for patients with nonsmall cell lung carcinoma', *Cancer*. Apr 1, 79(7), 1338.
- 5
21. Kalbfleisch, J. & Prentice, R. (1980), *The Statistical Analysis of Failure Time Data*, Wiley.
22. Kappen HJ, et al. (1993), 'Advanced ovarian cancer: Neural network analysis to predict treatment outcome', *Ann Oncol.*, 4 Suppl 4, 31.
- 10
23. Kharchenko EP. (1996), '[The use of a neural network model for cancer prognosis on the basis of immunological indices]', *Biull Eksp Biol Med*. Aug, 122(8), 206. Russian.
- 15
24. Knorr, K., Hilsenbeck, S., Wenger, C. et al., (1992) 'Making the Most of Your Prognostic Factors, Presenting a More Accurate Survival Model for Breast Cancer Patients', *Breast Cancer Res Tr* 22, 251.
- 20
25. Koutsoukos AD, et al. (1994), 'Discrimination techniques applied to the NCI in vitro anti-tumour drug screen: predicting biochemical mechanism of action', *Stat Med*. Mar 15-Apr 15, 13(5-7), 719.
26. Le Cun, Y., Denker, J., Solla, S. (1990), 'Optimal Brain Damage', in *Advances in Neural Information Processing Systems 2*, (Hrsg. D. Touretzky), San Mateo
- 25
27. Liestol, K., Anderson, P. & Anderson, U. (1994), 'Survival Analysis and Neural Nets', *Statistics in Medicine*, 13, 1189.
- 30
28. Mariani L, et al. (1997), 'Prognostic factors for metachronous contralateral breast cancer, a comparison of the linear Cox regression

model and its artificial neural network extension', Breast Cancer Res Treat. Jun, 44(2), 167.

- 5 29. Marsh JW, et al. (1998), 'Liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma', J Hepatobiliary Pancreat Surg., 5(1), 24.
30. Marsh JW, et al. (1997), 'The prediction of risk of recurrence and time to recurrence of hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation, a pilot study. Hepatology. Aug, 26(2), 444.
- 10 31. McGuire WL, et al. (1992), 'Treatment decisions in axillary node-negative breast cancer patients', J Natl Cancer Inst Monogr., (11), 173.
- 15 32. McGuire, W., Tandon, A., Allred, D. Chamness, G. & Clark, G. (1990), 'How To Use Prognostic Factors in Axillary Node-Negative Breast Cancer Patients ', J. Natl Canc Inst 82, 1006.
- 20 33. Naguib RN, et al. (1998), 'Neural network analysis of combined conventional and experimental prognostic markers in prostate cancer: a pilot study' Br J Cancer. Jul, 78(2), 246.
- 25 34. Naguib RN, et al. (1997), 'Prediction of nodal metastasis and prognosis in breast cancer: a neural model', Anticancer Res. Jul-Aug, 17(4A), 2735.
35. Nelder, J.A., & Mead, R. (1965), ' A simplex method for function minimization', Computer Journal 7, 308.
- 30 36. Nowlan, S. J. (1991), *Soft Competitive Adaption, Neural Network Learning Algorithms based on Fitting Statistical Mixtures*, PhD Thesis, School of Comp. Sc., Carnegie Mellon, Pittsburgh.

37. Press, W., Teukolsky, S., Flannery, B. & Vetterling, W. (1992), *Numerical Recipes, The Art of Scientific Computing*, Cambridge.
38. Ravdin, P. & Clark, G. (1992) 'A Practical Application of Neural Network Analysis for Predicting Outcome of Individual Breast Cancer Patients' , Breast Cancer Res Tr 22, 285.
39. Ravdin, P. Clark, G. Hilsenbeck, S. , et al. (1992), 'A Demonstration that Breast Cancer Recurrence can be Predicted by Neural Network Analysis', Breast Cancer Res Tr 21,47.
40. Ravdin, P. McGuire, W., Clark, G., US 5,862,304, 'Method for predicting the future occurrence of clinically occult or non-existent medical conditions'.
41. Rehkugler, H. & Zimmerman, H. (1994) *Neuronale Netze in der Ökonomie*, Vahlen Verlag.
42. Ripley, B. (1993) 'Statistical Aspects of Neural Networks', in *Networks and Chaos - Statistical and Probabilistic Aspects*, Hrsg. Barndorff-Nielsen, O. Jensen, J. & Kendall, W., Chapman & Hill.
43. Ritter, H., Martinetz, T. & Schulten, K. (1990), *Neuronale Netze, Eine Einführung in die Neuroinformatik Selbstorganisierender Netzwerke*, Addison-Wesley.
44. Royston, P. & Altman. D. (1994), 'Regression using fractional polynomials of continuous covariates, parsimonious parametric modelling', App. Stat. 43, 429.

- 30 -

45. Schumacher, M., Rossner, R. Vach, W., (1996), 'Neural Networks and logistic regression', Computational Statistics & Data Analysis, 21, 661 (Part I).
- 5 46. Snow PB, et al. (1994), 'Artificial neural networks in the diagnosis and prognosis of prostate cancer, a pilot study. J Urol. Nov, 152 (5 Pt 2), 1923.
- 10 47. Speight PM, et al. (1995), 'The use of artificial intelligence to identify people at risk of oral cancer and precancer', Br Dent J. Nov 25, 179(10), 382.
48. Tibshirani, R. (1996), 'A comparison of some error estimates for neural network procedures', Neural Computation 8, 152.
- 15 49. Tracey KJ, et al. (1992), 'Tumor necrosis factor in metabolism of disease, hormonal actions versus local tissue effects', Nouv Rev Fr Hematol. , 34 Suppl, S37.
- 20 50. Tu, J. (1996) 'Advantages and Disadvantages of Using Artificial Neural Networks versus Logistic Regression for Predicting Medical Outcomes', J. Clin. Epidemiol. 49, 1225.
- 25 51. Warner, B. & Misra, M, (1996), 'Understanding Neural networks as statistical tools,' The American Statistician 50, 284.
52. Willoughby TR, et al. (1996), 'Evaluation and scoring of radiotherapy treatment plans using an artificial neural network', Int J Radiat Oncol Biol Phys. Mar 1, 34(4), 923.

Ansprüche

1. Verfahren zum Trainieren eines neuronalen Netzes zur Ermittlung
5 von Risikofunktionen für Patienten im Anschluß an eine Ersterkrankung mit einer vorbestimmten Krankheit auf Grundlage vorgegebener Trainings-Datensätze, welche objektivierbare und meßtechnisch erfaßte Daten zum Krankheitsbild der Patienten beinhalten, wobei das neuronale Netz umfaßt:

- 10 - eine Eingangsschicht mit einer Mehrzahl von Eingangs-Neuronen,
- wenigstens eine Zwischenschicht mit einer Mehrzahl von Zwischen-Neuronen,
- eine Ausgangsschicht mit einer Mehrzahl von Ausgangs-Neuronen, und
- 15 - eine Vielzahl von Synapsen, die jeweils zwei Neuronen unterschiedlicher Schichten miteinander verbinden,

dadurch gekennzeichnet,

daß das Training des neuronalen Netzes eine Strukturvereinfachungs-
20 Prozedur umfaßt, d.h. das Auffinden und Eliminieren von Synapsen, welche auf den Verlauf der Risikofunktion keinen wesentlichen Einfluß ausüben, indem

- a1) man zwei mit ein und demselben Empfangs-Neuron verbundene Sende-Neuronen auswählt,
- 25 a2) man unterstellt, daß die von diesen Sende-Neuronen zum Empfangs-Neuron ausgehenden Signale qualitativ im wesentlichen das gleiche Verhalten zeigen, also miteinander korreliert sind,
- a3) man die Synapse eines der beiden Sende-Neuronen zu dem
- 30 Empfangs-Neuron unterbricht und dafür das Gewicht der Synapse des jeweils anderen Sende-Neurons zu dem Empfangs-Neuron entsprechend anpaßt,

- 32 -

- a4) man die Reaktion des gemäß Schritt a3) veränderten neuronalen Netzes mit der Reaktion des unveränderten neuronalen Netzes vergleicht, und
- a5) man dann, wenn die Abweichung der Reaktion ein vorbestimmtes Maß nicht überschreitet, entscheidet, die in Schritt a3) vorgenommene Änderung beizubehalten.

2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Sende-Neuronen in ein und derselben Schicht angeordnet sind.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, daß man in Schritt a3) ferner den Wert der Vorspannung des Empfangs-Neurons anpaßt.

4. Verfahren zum Trainieren eines neuronalen Netzes gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1 und gewünschtenfalls dem Kennzeichen eines der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,
daß das Training des neuronalen Netzes eine Strukturvereinfachungs-Prozedur umfaßt, d.h. das Auffinden und Eliminieren von Synapsen, welche auf den Verlauf der Risikofunktion keinen wesentlichen Einfluß ausüben, indem

- b1) man eine Synapse auswählt,
- b2) man unterstellt, daß diese Synapse auf den Verlauf der Risikofunktion keinen wesentlichen Einfluß ausübt,
- b3) man diese Synapse unterbricht,
- b4) man die Reaktion des gemäß Schritt b3) veränderten neuronalen Netzes mit der Reaktion des unveränderten neuronalen Netzes vergleicht, und

- 33 -

b5) man dann, wenn die Abweichung der Reaktion ein vorbestimmtes Maß nicht überschreitet, entscheidet, die in Schritt b3) vorgenommene Änderung beizubehalten.

- 5 5. Verfahren nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet, daß man dann, wenn im Rahmen der
Strukturvereinfachungs-Prozedur bereits n-1 Synapsen eliminiert
worden sind und man die Stärke des Einflusses einer n-ten Synapse
überprüft, die Reaktion des um n Synapsen verminderten neuronalen
10 Netzes nicht nur mit der Reaktion eines um lediglich n-1 Synapsen
verminderten Netzes vergleicht, sondern auch mit der Reaktion des
neuronalen Netz mit seiner zu Beginn dieser Strukturvereinfachungs-
Prozedur vorliegenden vollen Struktur, und daß man die Eliminierung
der n-ten Synapse nur dann beibehält, wenn die Abweichung der
15 Reaktion bei beiden Vergleichen ein vorbestimmtes Maß nicht
überschreitet.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet, daß man zur Darstellung der Reaktion des
20 neuronalen Netzes den Wert einer Likelihood-Funktion für das
neuronale Netz ermittelt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, daß man den Vergleich von Struktur-
25 varianten des neuronalen Netzes mittels eines Signifikanz-Tests
durchführt.
8. Verfahren nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet, daß man den Vergleich von Struktur-
30 varianten des neuronalen Netzes mittels des an sich bekannten CHI-
QUADRAT-Tests durchführt...

9. Verfahren nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet, daß man den Vergleich von Strukturvarianten des neuronalen Netzes mittels der an sich bekannten BOOT-STRAPPING-Methode durchführt.

5

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet, daß man zum Vergleich zweier Strukturvarianten des neuronalen Netzes das Verhältnis der Werte der Likelihood-Funktionen für diese beiden Strukturvarianten ermittelt.

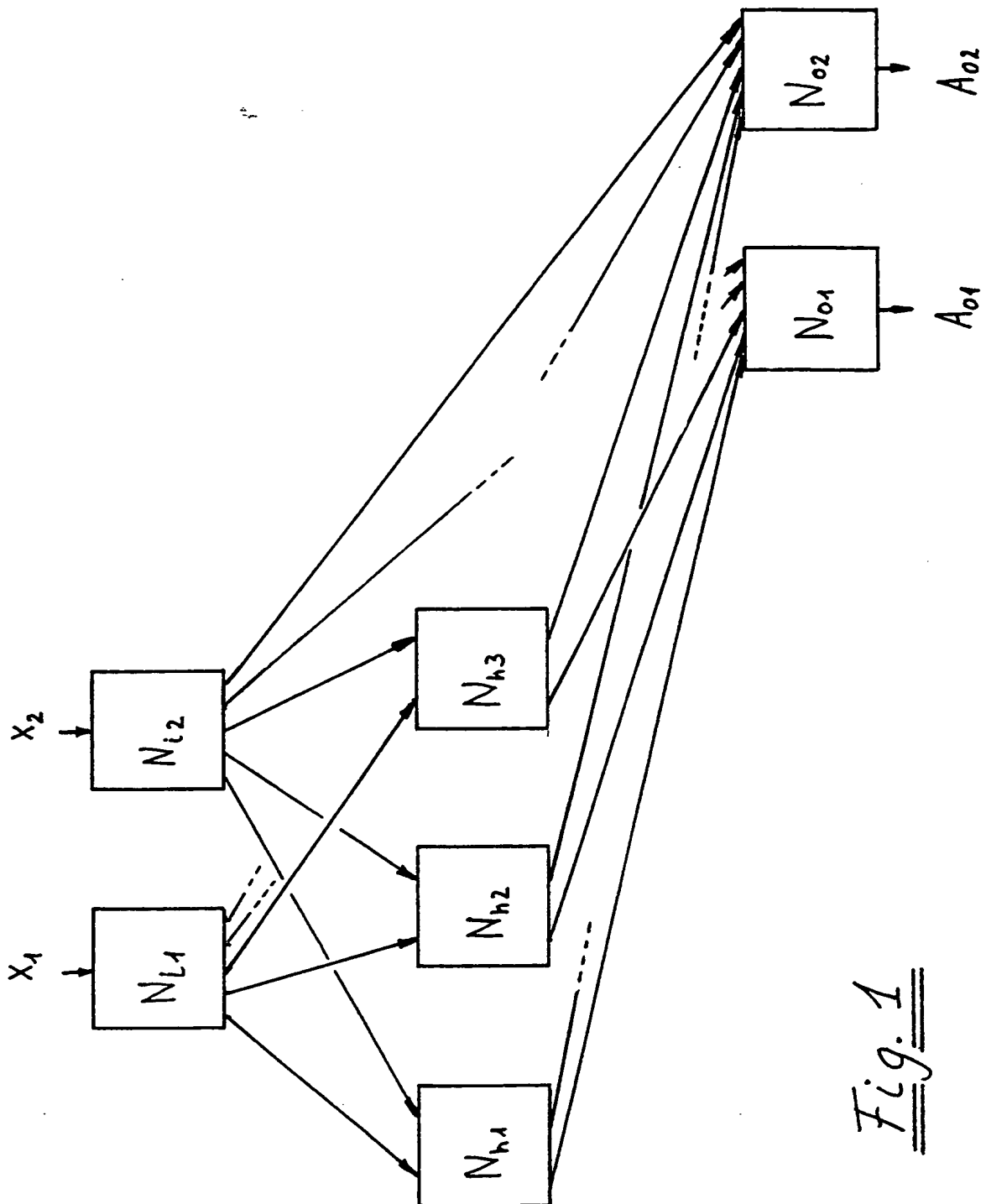
10

11. Verfahren zum Trainieren eines neuronalen Netzes gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1 und gewünschtenfalls dem Kennzeichen eines der Ansprüche 1 bis 10,
dadurch gekennzeichnet,

15

daß das Training des neuronalen Netzes eine Optimierungs-Prozedur umfaßt, in welcher die Stärken der einzelnen Synapsen, d.h. die Stärken der Verbindungen zwischen den Neuronen, optimiert werden, und daß zu dieser Optimierung die an sich bekannte Simplex-Methode eingesetzt wird.

20

Fig. 1

This Page Blank (uspto)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT VOM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 27 FEB 2002

PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 20537P WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 08280	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/08/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26/08/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G06N3/00		
Anmelder WILEX AG et al.		

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.


2. Dieser **BERICHT** umfaßt insgesamt 2 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht **ANLAGEN** bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 13/03/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 21/02/2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter FRANSEN L J L Tel. (+49-89) 2399 2828

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt)(Juli 1998)



This Page Blank (uspto)

I. Grundlage des Berichts

1. Grundlage dieses internationalen vorläufigen Prüfungsberichts ist die Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung.

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

2. Die Frage, ob die beanspruchte Erfindung als neu , auf erfinderischer Tätigkeit beruhend und gewerblich anwendbar anzusehen ist, war und wird nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung (Art. 34 (4) a) i), ii) PCT; s.a. internationaler Recherchenbericht) für:

- 2.1 Anmeldungen mit unnötigen unabhängigen Ansprüchen (im allgemeinen ist nicht mehr als ein unabhängiger Anspruch pro Kategorie erforderlich; Artikel 6 PCT)
- 2.2 nicht recherchierte Gegenstände (Artikel 17 (2) a), Regel 66.1 e) PCT)

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

3. Soweit die internationale vorläufige Prüfung durchgeführt wurde (s. Punkt III), ist folgendes anzumerken (Artikel 35 (2) und (3) b) sowie Regel 70.7 und 70.8 ii) PCT):

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung, wie sie in den unabhängigen Ansprüchen gekennzeichnet ist, allem Anschein nach die in Artikel 33 (1) PCT aufgeführten Kriterien erfüllt, d. h. als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend und gewerblich anwendbar anzusehen ist.

This Page Blank (uspto)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Weickmann & Weickmann

E 28. FEB. 2002

Frist:

Patentanwälte

PCT

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An

WEICKMANN WEICKMANN HUBER LISKA
PRECHTEL BÖHM WEISS TIESMEYER
HERZOG RUTTENSBERGER JORDAN
Kopernikusstrasse 9
D-81679 München
GERMANY

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES
INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS
ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

26/02/2002

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

20537P WO

WEITERES VORGEHEN

siehe Punkte 1 und 4 unten

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08280

Internationales Anmeldedatum

(Tag/Monat/Jahr)

24/08/2000

Anmelder

WILEX BIOTECHNOLOGY GMBH et al.

1. ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.

Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:

Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

Wo sind Änderungen einzureichen?

Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genf 20,
Telefaxnr.: (41-22) 740.14.35

Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

2. ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a) übermittelt wird.

3. ☐ Hinsichtlich des Widerspruchs gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß

☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsgremien dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.

☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.

4. **Weiteres Vorgehen:** Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:

Kurz nach Ablauf von **18 Monaten** seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90^{bis} bzw. 90^{ter} vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.

Innerhalb von **19 Monaten** seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.

Innerhalb von **20 Monaten** seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsgremien vornehmen, die nicht innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswahrklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

is Page Blank (uspto)

ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsrichtlinien zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen.

Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsrichtlinien.

HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z.B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes die Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist.

Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem Internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 46.1) zugehen.

Wo sind die Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim Internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der Internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 46.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche, durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu numerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen die anderen Ansprüche nicht neu nummeriert zu werden. Im Fall einer Neunummerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu numerieren (Verwaltungsrichtlinien, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19 (1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.

This Page Blank (uspto)

ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220 (Fortsetzung)

Im Begleitschreiben sind die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen anzugeben. So ist insbesondere zu jedem Anspruch in der internationalen Anmeldung anzugeben (gleichlautende Angaben zu verschiedenen Ansprüchen können zusammengefaßt werden), ob

- i) der Anspruch unverändert ist;
- ii) der Anspruch gestrichen worden ist;
- iii) der Anspruch neu ist;
- iv) der Anspruch einen oder mehrere Ansprüche in der eingereichten Fassung ersetzt;
- v) der Anspruch auf die Teilung eines Anspruchs in der eingereichten Fassung zurückzuführen ist.

Im folgenden sind Beispiele angegeben, wie Änderungen im Begleitschreiben zu erläutern sind:

1. [Wenn anstelle von ursprünglich 48 Ansprüchen nach der Änderung einiger Ansprüche 51 Ansprüche existieren]:
"Die Ansprüche 1 bis 29, 31, 32, 34, 35, 37 bis 48 werden durch geänderte Ansprüche gleicher Numerierung ersetzt; Ansprüche 30, 33 und 36 unverändert; neue Ansprüche 49 bis 51 hinzugefügt."
2. [Wenn anstelle von ursprünglich 15 Ansprüchen nach der Änderung aller Ansprüche 11 Ansprüche existieren]:
"Geänderte Ansprüche 1 bis 11 treten an die Stelle der Ansprüche 1 bis 15."
3. [Wenn ursprünglich 14 Ansprüche existierten und die Änderungen darin bestehen, daß einige Ansprüche gestrichen werden und neue Ansprüche hinzugefügt werden]:
"Ansprüche 1 bis 6 und 14 unverändert; Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt. "Oder" Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt; alle übrigen Ansprüche unverändert."
4. [Wenn verschiedene Arten von Änderungen durchgeführt werden]:
"Ansprüche 1-10 unverändert; Ansprüche 11 bis 13, 18 und 19 gestrichen; Ansprüche 14, 15 und 16 durch geänderten Anspruch 14 ersetzt; Anspruch 17 in geänderte Ansprüche 15, 16 und 17 unterteilt; neue Ansprüche 20 und 21 hinzugefügt."

"Erklärung nach Artikel 19(1)" (Regel 46.4)

Den Änderungen kann eine Erklärung beigefügt werden, mit der die Änderungen erläutert und ihre Auswirkungen auf die Beschreibung und die Zeichnungen dargelegt werden (die nicht nach Artikel 19 (1) geändert werden können).

Die Erklärung wird zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht.

Sie ist in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Sie muß kurz gehalten sein und darf, wenn in englischer Sprache abgefaßt oder ins Englische übersetzt, nicht mehr als 500 Wörter umfassen.

Die Erklärung ist nicht zu verwechseln mit dem Begleitschreiben, das auf die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen hinweist, und ersetzt letzteres nicht. Sie ist auf einem gesonderten Blatt einzureichen und in der Überschrift als solche zu kennzeichnen, vorzugsweise mit den Worten "Erklärung nach Artikel 19 (1)".

Die Erklärung darf keine herabsetzenden Äußerungen über den internationalen Recherchenbericht oder die Bedeutung von in dem Bericht angeführten Veröffentlichungen enthalten. Sie darf auf im internationalen Recherchenbericht angeführte Veröffentlichungen, die sich auf einen bestimmten Anspruch beziehen, nur im Zusammenhang mit einer Änderung dieses Anspruchs Bezug nehmen.

Auswirkungen eines bereits gestellten Antrags auf internationale vorläufige Prüfung

Ist zum Zeitpunkt der Einreichung von Änderungen nach Artikel 19 bereits ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt worden, so sollte der Anmelder in seinem Interesse gleichzeitig mit der Einreichung der Änderungen beim Internationalen Büro auch eine Kopie der Änderungen bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde einreichen (siehe Regel 62.2 a), erster Satz).

Auswirkungen von Änderungen hinsichtlich der Übersetzung der internationalen Anmeldung beim Eintritt in die nationale Phase

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß bei Eintritt in die nationale Phase möglicherweise anstatt oder zusätzlich zu der Übersetzung der Ansprüche in der eingereichten Fassung eine Übersetzung der nach Artikel 19 geänderten Ansprüche an die bestimmten/ausgewählten Ämter zu übermitteln ist.

Nähere Einzelheiten über die Erfordernisse jedes bestimmten/ausgewählten Amtes sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

This Page Blank (uspto)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 20537P WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/08280	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/08/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26/08/1999
Anmelder WILEX BIOTECHNOLOGY GMBH et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. none

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

This Page Blank (uspto)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 20537P WO	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 08280	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/08/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26/08/1999
Anmelder WILEX BIOTECHNOLOGY GMBH et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. none

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

This Page Blank (uspto)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G06N3/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 G06N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, INSPEC, COMPENDEX

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 528 700 A (TAKATORI SUNAO ET AL) 18. Juni 1996 (1996-06-18) Zusammenfassung Spalte 3, Zeile 2 - Zeile 17 Spalte 3, Zeile 59 - Spalte 5, Zeile 35 ---	1-11
A	US 5 734 797 A (DEANGELIS CHRISTOPHER M ET AL) 31. März 1998 (1998-03-31) Zusammenfassung Spalte 2, Zeile 26 - Zeile 57 ---	1-11
A	US 5 687 286 A (BAR-YAM YANEER) 11. November 1997 (1997-11-11) Zusammenfassung Spalte 3, Zeile 21 - Zeile 39 --- -/--	1-11

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Februar 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/02/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Archontopoulos, E

This Page Blank (uspto)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 812 992 A (DE VRIES AALBERT) 22. September 1998 (1998-09-22) Zusammenfassung Spalte 3, Zeile 54 -Spalte 4, Zeile 53 -----	1-11

This Page Blank (uspto)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

T/EP 00/08280

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5528700	A	18-06-1996	JP 3288285 A	18-12-1991
			DE 69123867 D1	13-02-1997
			DE 69123867 T2	30-04-1997
			EP 0450522 A2	09-10-1991
			US 5257342 A	26-10-1993
US 5734797	A	31-03-1998	NONE	
US 5687286	A	11-11-1997	AU 5547794 A	24-05-1994
			WO 9410635 A2	11-05-1994
US 5812992	A	22-09-1998	NONE	

This Page Blank (uspto)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

WEICKMANN, H.
Kopernikusstrasse 9
81679 München
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 30 octobre 2001 (30.10.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 20537P WO	
International application No. PCT/EP00/08280	International filing date (day/month/year) 24 août 2000 (24.08.00)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor	<input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative
Name and Address WILEX BIOTECHNOLOGY GMBH Grillparzer Strasse 10B 81675 München Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input type="checkbox"/> the person	<input checked="" type="checkbox"/> the name	<input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence
Name and Address WILEX AG Grillparzer Strasse 10B 81675 München Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Elisabeth KÖNIG
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

This Page Blank (uspto)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 21 May 2001 (21.05.01)	
International application No. PCT/EP00/08280	Applicant's or agent's file reference 20537P WO
International filing date (day/month/year) 24 August 2000 (24.08.00)	Priority date (day/month/year) 26 August 1999 (26.08.99)
Applicant KATES, Ronald et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 13 March 2001 (13.03.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Juan Cruz Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	---

This Page Blank (uspto)

TENT COOPERATION TRE

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

WEICKMANN, H.
Kopernikusstrasse 9
81679 München
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 30 octobre 2001 (30.10.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 20537P WO	
International application No. PCT/EP00/08280	International filing date (day/month/year) 24 août 2000 (24.08.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

WILEX BIOTECHNOLOGY GMBH
Grillparzer Strasse 10B
81675 München
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

WILEX AG
Grillparzer Strasse 10B
81675 München
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Elisabeth KÖNIG

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

This Page Blank (uspto)

10/049650
(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. März 2001 (01.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/15078 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **G06N 3/08**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/08280**

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. August 2000 (24.08.2000)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
199 40 577.8 26. August 1999 (26.08.1999) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **WILEX AG [DE/DE]; Grillparzer Strasse 10B, 81675 München (DE).**

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KATES, Ronald [US/DE]; Palnkamer Strasse 49, 83624 Otterfing (DE). HARBECK, Nadia [DE/DE]; Palnkamer Strasse 49, 83624 Otterfing (DE). SCHMITT, Manfred [DE/DE]; Hohenaschauer Strasse, 81669 München (DE).**

(74) Anwälte: **WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9, 81679 München (DE).**

(81) Bestimmungsstaaten (national): **AE. AG. AL. AM. AT. AU. AZ. BA. BB. BG. BR. BY. BZ. CA. CH. CN. CR. CU. CZ. DE. DK. DM. DZ. EE. ES. FI. GB. GD. GE. GH. GM. HR. HU. ID. IL. IN. IS. JP. KE. KG. KP. KR. KZ. LC. LK. LR. LS. LT. LU. LV. MA. MD. MG. MK. MN. MW. MX. MZ. NO. NZ. PL. PT. RO. RU. SD. SE. SG. SI. SK. SL. TJ. TM. TR. TT. TZ. UA. UG. US. UZ. VN. YU. ZA. ZW.**

(84) Bestimmungsstaaten (regional): **ARIPO-Patent (GH. GM. KE. LS. MW. MZ. SD. SL. SZ. TZ. UG. ZW), eurasisches Patent (AM. AZ. BY. KG. KZ. MD. RU. TJ. TM), europäisches Patent (AT. BE. CH. CY. DE. DK. ES. FI. FR. GB. GR. IE. IT. LU. MC. NL. PT. SE), OAPI-Patent (BF. BJ. CF. CG. CI. CM. GA. GN. GW. ML. MR. NE. SN. TD. TG).**

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: **27. Juni 2002**

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **METHOD FOR TRAINING A NEURAL NETWORK**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUM TRAINIEREN EINES NEURONALEN NETZES**

(57) Abstract: The object of the inventive method is to train a neural network to determine risk functions in patients in association with a first illness relating to a predetermined illness based on the predetermined training data sets. Said predetermined data sets contain objectifiable information which can be used as a yardstick to measure the pathological condition of the patient. The neural network contains a plurality of neurons arranged in several layers, in addition to synapses connecting said neurons. In the course of the training, the structure of the neural network is simplified by tracking and eliminating the synapses which play no significant role in the evolution of the risk functions. This can be done, for example, by examining a possible correlation between the influences which two sending neurons have on the same receiving neuron, and where possible, eliminating one of the two synapses connecting to the receiving neuron.

(57) Zusammenfassung: Das erfindungsgemäße Verfahren dient zum Trainieren eines neuronalen Netzes zur Ermittlung von Risikofunktionen für Patienten im Anschluß an eine Ersterkrankung mit einer vorbestimmten Krankheit auf Grundlage vorgegebener Trainings-Datensätze, welche objektivierbare und meßtechnisch erfaßte Daten zum Krankheitsbild der Patienten beinhalten. Das neuronale Netz umfaßt eine Mehrzahl von in mehreren Schichten angeordneten Neuronen sowie diese Neuronen verbindende Synapsen. Im Verlaufe des Trainings wird die Struktur des neuronalen Netzes vereinfacht, indem Synapsen aufgespürt und eliminiert werden, welche auf den Verlauf der Risikofunktion keinen wesentlichen Einfluß ausüben. Dies kann beispielsweise dadurch erfolgen, daß man die Einflüsse, die zwei Sende-Neuronen auf ein und dasselbe Empfangs-Neuron ausüben, auf eine mögliche Korrelation untersucht und gegebenenfalls eine der beiden zu dem Empfangs-Neuron führenden Synapsen eliminiert.

RECEIVED
JUL 24 2002
TC 3700 MAIL ROOM

WO 01/15078 A3

This Page Blank (uspi...

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/08280

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G06N3/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G06N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, INSPEC, COMPENDEX

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 528 700 A (TAKATORI SUNAO ET AL) 18 June 1996 (1996-06-18) abstract column 3, line 2 - line 17 column 3, line 59 - column 5, line 35 ---	1-11
A	US 5 734 797 A (DEANGELIS CHRISTOPHER M ET AL) 31 March 1998 (1998-03-31) abstract column 2, line 26 - line 57 ---	1-11
A	US 5 687 286 A (BAR-YAM YANEER) 11 November 1997 (1997-11-11) abstract column 3, line 21 - line 39 ---	1-11
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 February 2002

Date of mailing of the international search report

26/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Archontopoulos, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/08280

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>US 5 812 992 A (DE VRIES AALBERT) 22 September 1998 (1998-09-22) abstract column 3, line 54 -column 4, line 53 -----</p>	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08280

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5528700	A	18-06-1996	JP 3288285 A	18-12-1991
			DE 69123867 D1	13-02-1997
			DE 69123867 T2	30-04-1997
			EP 0450522 A2	09-10-1991
			US 5257342 A	26-10-1993
US 5734797	A	31-03-1998	NONE	
US 5687286	A	11-11-1997	AU 5547794 A	24-05-1994
			WO 9410635 A2	11-05-1994
US 5812992	A	22-09-1998	NONE	

This Page Blank (uspto)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 G06N3/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

 Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 G06N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, INSPEC, COMPENDEX

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 528 700 A (TAKATORI SUNAO ET AL) 18. Juni 1996 (1996-06-18) Zusammenfassung Spalte 3, Zeile 2 - Zeile 17 Spalte 3, Zeile 59 - Spalte 5, Zeile 35 ---	1-11
A	US 5 734 797 A (DEANGELIS CHRISTOPHER M ET AL) 31. März 1998 (1998-03-31) Zusammenfassung Spalte 2, Zeile 26 - Zeile 57 ---	1-11
A	US 5 687 286 A (BAR-YAM YANEER) 11. November 1997 (1997-11-11) Zusammenfassung Spalte 3, Zeile 21 - Zeile 39 ---	1-11
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Februar 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/02/2002

 Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Archontopoulos, E

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 812 992 A (DE VRIES AALBERT) 22. September 1998 (1998-09-22) Zusammenfassung Spalte 3, Zeile 54 -Spalte 4, Zeile 53 -----	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08280

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5528700	A	18-06-1996	JP	3288285 A	18-12-1991
			DE	69123867 D1	13-02-1997
			DE	69123867 T2	30-04-1997
			EP	0450522 A2	09-10-1991
			US	5257342 A	26-10-1993
US 5734797	A	31-03-1998	KEINE		
US 5687286	A	11-11-1997	AU	5547794 A	24-05-1994
			WO	9410635 A2	11-05-1994
US 5812992	A	22-09-1998	KEINE		

This Page Blank (uspto)